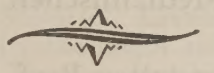
Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau – Direktor: Professor Dr. M. Jessner

Spirocid

und seine Nebenwirkungen



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie an der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Vorgelegt von

Ingeborg Jakob

Breslau 1933

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät.

I. Berichterstatter Prof. Dr. Biberstein
II. Berichterstatter Prof. Dr. Jessner.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1923 erschien die erste Arbeit über die Verwendung des Stovarsols in der Luestherapie. Stovarsol ist identisch mit dem deutschen Präparat Spirocid und dem russischen Präparat Stovarsolan.

Das Spirocid ist ein Acetylderivat der Oxyaminophenylarsinsäure. **Ehrlich** fand es als eine der Zwischenstufen bei der Herstellung der Arsenverbindungen, die ihn zum Salvarsan führten und erprobte es im Tierversuch. Er fand damals Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem, die ihn veranlaßten, das Präparat als giftig beiseite zu stellen.

Fourneau probierte eine Anzahl von Substitutionsverbindungen der Phenylarsinsäure (5-wertiges As) aus und kam so zu der Acetylaminooxyphenylarsinsäure Stovarsol. **Levaditi, Navarro, Martin** haben in ihren ersten Veröffentlichungen auf die Ungiftigkeit des Präparates auf Grund von Tierversuchen hingewiesen und es als Prophylaktikum empfohlen. Sie stützten ihre Empfehlungen auch auf Untersuchungen an Menschen, welche sich zu Impfversuchen zur Verfügung gestellt hatten. In festem Vertrauen auf die Verläßlichkeit des neuen Präparates ließen diese sich mit spirochaetenhaltigem Material infizieren und nahmen prophylaktisch Stovarsol. Sie bekamen keinen Primäraffekt oder sonstige Erscheinungen und die Seroreaktion blieb auch weiterhin negativ; allerdings war die Beobachtungszeit, die bis zur Veröffentlichung vergangen war, wie die Autoren selbst zugeben, ziemlich kurz. Daraufhin wurde das dem Stovarsol entsprechende Präparat Nr. 594 der Ehrlich'chen Versuchsreihe von den Höchster Farbwerken unter dem Namen **Spirocid** in den Handel gebracht; die Russen erzeugen es unter dem Namen Stovarsolan selbst.

Das Wirksame im Spirocid ist die Arsinsäure durch ihre Stellung im Kern. Nach **Kolle** ist anzunehmen, daß die 5-wertige Arsinsäure im Darm in ein 3-wertiges Produkt übergeführt wird.

Für die Anwendung des Spirocids sind verschiedene Möglichkeiten der Dosierung angegeben worden; von diesen möchte ich nur folgende anführen.

Levaditi schreibt vor: nüchtern ½ Stunde vor dem Frühstück am ersten Tage zweimal 0,25 g Stovarsol (1 Tablette = 0,25 g), am zweiten und dritten Tage je dreimal 0,25 g; darauf drei Tage Pause. Weitere drei Tage viermal 0,25 g, drei Tage Pause und so fort bis

zu einer Gesamtdosis von 14—15 g, die nicht überschritten werden soll. Dieser Dosierungsart schließt sich **Oppenheim** an. Er gibt im ganzen so viel Tabletten, wie ein Mensch Körper-kg hat. Andere Autoren verteilen die Tabletten auf Mittag und Abend und geben sie ½ Stunde vor dem Essen, z. B. **Gimplinger, Krösl, Scherber.** Viele der Ärzte überschreiten die Gesamtdosis von 14 g um ein Beträchtliches. So geben z. B. **Scherber, Bruck** und **Dyboski** 25—50 g, **Efron** und **Lipskerow** bis 60 g. Die höchsten Dosen gibt **Spiethoff,** der bei Männern bis 112 g und bei Frauen bis 84 g verabfolgt. Er erreicht mit der größeren Menge die größere Wirkung des Medikaments und gibt das Mittel durch sechs Monate hindurch in 16 Touren zu 7 g. Nach der ersten Tour legt er vier Tage Pause, nach den übrigen Touren sieben Tage Pause ein. Auch er gibt das Stovarsol oder Spirocid früh nüchtern und zwar drei bis vier Tabletten zu 0,25 g. **Bruck**-Altona behandelt mit Spirocid chronisch intermittierend. Er läßt jedem Spirocid-Tag einen spirocidfreien Tag folgen und verabreicht in der ersten Kur an 2 Tagen je zwei Tabletten, an 2 Tagen je drei Tabletten, an 5 Tagen je vier Tabletten, im ganzen 7,5 g. Nach einer Pause von einer Woche folgt die zweite Kur, beginnend mit zwei Tabletten den Tag, steigend auf vier Tabletten pro die bis zu 15 g Gesamtdosis; darauf 14 Tage Pause. In der dritten Kur werden 22,5 g gegeben; nach dreiwöchentlicher Pause folgt die vierte Kur bis zu einer Gesamtdosis von 30 g. Nach vier Wochen Pause beginnt Bruck mit einer fünften Kur, welche, wie auch weitere Kuren, bis 30 g fortgesetzt wird. Mit entsprechenden Pausen setzt er die Kuren evtl. fort, bis der gewünschte Erfolg eingetreten ist. Bruck erzielte auf diese Weise negative Seroreaktionen. Er gibt die Tabletten stets über den Tag verteilt und zwar immer eine Tablette nach der Mahlzeit. Außer leichten Arzneiexanthemen sah er keinerlei Nebenerscheinungen. Bei der Lues der Säuglinge ist die Dosierung entsprenchend geringer. **Oppenheim** gibt im Gegensatz zu **Soldin** und **Lesser** sowie **Tetzner** sehr kleine Dosen. Er beginnt zwei bis drei Tage mit $^1/_{32}$ Tablette (1 Tabl. = 0,25 g.) und steigt auf ¼ Tablette an bis zu einer Gesamtdosis von 3 g. **Soldin** und **Lesser** beginnen mit zweimal ¼ Tablette bis viermal ¼ Tablette und geben im zweiten Lebenshalbjahr bis viermal ½ Tablette pro die. **Tetzner** gibt bis insgesamt 30 Tabletten = 7,5 g. Frau **Danzer** macht bei luischen Säuglingen im ganzen drei Kuren und zwar die erste mit 3 g, die zweite und dritte mit 4 bis 5 g Spirocid. Sie gibt — und zwar stets vor den Mahlzeiten — im ersten Monat 10 Tage lang einmal 0,01 g, 10 Tage einmal 0,02 g, 10 Tage einmal 0,03 g. Im zweiten Monat 30 Tage 0,03 g, im

dritten Monat 10 Tage 0,03 g, 20 Tage 0,06 g. Die zweite und dritte Kur folgen mit Intervall von je drei Monaten aufeinander. Diese beiden Kuren beginnen mit 0,03 g; im weiteren Verlauf wird auf 0,06 g, bzw. auf 0,09 g gesteigert, bis insgesamt 4 bis 5 g pro Kur.

Als wichtigste Indikation für Spirocid wird von **Oppenheim** die Prophylaxe angegeben. Auch **Jadassohn, Pinkus, Weitgasser, Bloch** und andere empfehlen das Spirocid als Prophylaktikum. Eine große Bedeutung hat es auch bei der Lues der Säuglinge gewonnen, bei der über sehr gute Erfolge berichtet wird. Als dritte Indikation nennt **Oppenheim** die exulcerierten Gummen, die sehr bald heilen. Hier kommt auch die lokale Behandlung mit Spicorid in Frage, die als erster **Conoy** anwandte. Eine weitere Indikation ist die Mesaortitis luica und die tertiäre Lues innerer Organe. Außerdem kommen für die Behandlung mit Spicorid alle die Patienten in Frage, bei denen Salvarsan aus irgendeinem Grunde nicht gegeben werden kann, ganz besonders aber solche, die eine Resistenz gegen Salvarsan und andere Präparate in bezug auf die Seroreaktion oder klinische Erscheinungen aufweisen. Hierauf hat **M. Jessner** hingewiesen; er beschreibt einen Fall von Lues, deren Erscheinungen weder durch Salvarsan, noch durch Hg, Wismut und Mirion zum Schwinden gebracht wurden, die aber nach einer Spirocidkur prompt abheilten; er empfiehlt deshalb die Verwendung des Spirocids in solchen „resistenten" oder „renitenten" Fällen. **Sézary** und **Barbé, Scherber** und andere haben das Spirocid auch bei Metalues angewandt, jedoch geben die beiden ersteren das Mittel intravenös, bzw. subcutan in sehr großen Dosen (s. u.).

Wie alle Medikamente kann auch das Spicorid Nebenwirkungen entfalten. Die Kenntnis derselben, zumal bei einem Mittel mit ausgedehnter Anwendungsmöglichkeit und -notwendigkeit, scheint uns besonders wichtig. Deshalb sollen im Folgenden die Nebenwirkungen des Spicorid besprochen werden, unter besonderer Berücksichtigung einiger Beobachtungen, die teils in unserer Klinik, teils in der Privatklinik der Herren Geh.-Rat **Jadassohn** und Prof. **Jessner** gemacht werden konnten.

Die Nebenerscheinungen, über die in der Literatur berichtet wird, entsprechen den vom Salvarsan her bekannten. Am häufigsten sind Schädigungen seitens der Haut beschrieben. Als leichteste Form der Hauterscheinungen ist das Erythem zu nennen, das keinerlei andere Störungen im Gefolge hat. (**Bruck, Krösl, Soldin-Lesser, Mierzecky** u. a.) Bei stärkerem Befallensein der Haut wurde am häufigsten ein urtikarielles, lichenoides, scarlatiniformes oder morbilliformes Exanthem beobachtet. Meist ist die ganze Körperfläche

befallen. Bisweilen sind die Schleimhäute mit ergriffen, wie die Fälle von **Annesley, Balban, Bender, Gaté-Billa, Kricesky** und **Sorinson** zeigen. Die genannten Autoren berichten über das Auftreten von Conjunktivitis, Enanthemen, Stomatitis, Balanitis; **Annesley** teilt einen Fall mit, bei dem „Papeln" auf der Mundschleimhaut und ein Oedem des Schlundes bestanden. Schwere Veränderungen an den Schleimhäuten wurden bis jetzt nicht beschrieben. Die Hauterscheinungen gingen zumeist mit mehr oder minder hohen Temperatursteigerungen einher, ohne daß das Allgemeinbefinden in jedem Falle wesentlich beeinträchtigt zu sein brauchte. Bei einigen Patienten bildeten sich schwere nässende Dermatitiden, Erythrodermia desquamativa, aus, die in Heilung ausgingen. Nur **Cazeneuve** und **Courtin** sahen Todesfälle.

Fall Cazeneuve: 3 Tage zweimal 0,25 g Stovarsol; danach Auftreten eines zunächst urticariellen Exanthems; es nahm bullösen Charakter an und bildete sich zu einer schweren nässenden Dermatitis aus. Dazu traten pyämische Prozesse, hohes Fieber, profuse Diarrhoeen, subikterische Verfärbung; Exitus letalis.

Fall Courtin: 2 Monate alter Säugling, Lues congenita, maculo-papulöses Exanthem (mit linsengroßen Effloreszenzen) an Armen, Beinen, Fußsohlen und Gesicht. Leber stark vergrößert, Schnupfen. 3 Tage je eine ¼ Tabl. zu 0,25 g, an den folgenden 3 Tagen 2, 3, 4 mal ¼ Tablette. Luetisches Exanthem nach 12 Tagen völlig abgeblaßt. 4 Tage später zweimal ½ Tablette. Erneut Exanthem an Armen und Beinen, großfleckig, nicht konfluierend. Schlechteres Allgemeinbefinden. Urin: Spuren Eiweiß, vereinzelt Leukocyten und hyaline Cylinder. An den beiden folgenden Tagen zweimal ¼ Tablette Spirocid; Ausdehnung des Exanthems, urticariell-bullöse Umwandlung, Allgemeinbefinden schlecht; Spirocid abgesetzt. Unter zunehmender Verschlechterung trat nach 3 Tagen trotz einer Gabe von Natriumthiosulfat i. v. unter den Erscheinungen der Kreislauf- und Atemlähmung der Tod ein.

Annesley sah einen Übergang des Exanthems in Purpura, desgl. **Kromeyer** und **Schwarz** und **Ossipjanz.** Bei **Kromeyer, Luerssen** u. a. fanden sich neben den Hauterscheinungen Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, die den Erscheinungen bei einer Arsenikvergiftung entsprachen; bei anderen an Exanthemen erkrankten Patienten fehlten diese Magendarmstörungen.

Ebenso wie nach Spirocidgaben einmal die Hauterscheinungen im Vordergrund stehen, können in anderen Fällen die Störungen von seiten des Magendarmtractus allein das Bild beherrschen. Dabei

kommen alle Übergänge von leichter Übelkeit bis zu schwerstem, anhaltendem Erbrechen, starken Schmerzen im Leib und Durchfällen vor. Diese Erscheinungen sind immer von hohem Fieber begleitet. In seltenen Fällen wird hervorgehoben, daß eine leichte Albuminurie auftrat, doch handelt es sich dabei nicht mit Sicherheit um Nierenschädigung, die speziell durch das Spirocid hervorgerufen sein müßte, da man bei höheren Temperaturen, wie sie bei solchen Fällen bestanden, fast stets Eiweiß im Urin findet. Sedimentbefunde sind nicht vermerkt. Nur **Tryb** beschreibt einen Fall, in dem nach einer Tablette Spirocid eine seit Jahren bestehende leichte Albuminurie in eine hämorrhagische Nephritis überging. Diese Beobachtung steht vereinzelt da. Es wird deshalb zweifelhaft bleiben, ob das Spirocid allein als erste Ursache der Nierenschädigung anzusehen ist. Allerdings sah **Altmann** viermal eine leichte Albuminurie ohne Fiebererscheinungen auftreten; ebenso **Perkel,** unter dessen sieben Fällen viermal auch eine Cylindrurie vorhanden war. Hier ist eher an eine Nierenschädigung durch das Spirocid zu glauben.

Während unter der Salvarsantherapie, resp. im Zusammenhang mit ihr zu gewissen Zeiten verhältnismäßig oft ein **Icterus** beobachtet wird, scheint er bei Spirocid sehr selten zu sein. Nur **Sarra** sah ohne andere Erscheinungen eine Hauteruption mit Icterus auftreten, die nach Aussetzen des Spirocids wieder verschwand. Das Alter der Lues und der Charakter des Icterus (ob luetischer oder anderer Aetiologie) geht aus dem Referat nicht hervor. Dann ist nur noch der Fall von **Cazeneuve** zu nennen, der neben den Hauterscheinungen, hohen Temperaturen und Durchfällen eine subicterische Verfärbung darbot. Sonstige Nebenerscheinungen von seiten der Leber sind in der Literatur nicht bekannt geworden.

Erscheinungen seitens des peripheren Nervensystems sind auch selten. Von einer Polyneuritis berichten **Sézary** und **Barbé.** Sonst lesen wir noch bei **Montel** über Schmerzen in den Gliedern und bei **Scherber** über Knochen- und Gelenkschmerzen. Nach der Auffassung verschiedener Autoren, z. B. **Jadassohn,** handelt es sich möglicherweise in letzterem Falle um Prozesse, die sich analog den Hauterscheinungen an Periost und den Synovialhäuten abspielen.

Sézary und **Barbé** verfügen über die meisten Fälle von Spirocidbehandlung bei Paralyse; sie sahen hierbei als Nebenwirkungen Abnahme der Sehschärfe durch Neuritis optica eintreten; während sie in der ersten Mitteilung der Hoffnung Ausdruck geben, daß nach Aussetzen des Spirocids die Einschränkung des Gesichtsfeldes zurück-

gehen werde, ist aus einer zweiten Mitteilung ersichtlich, daß schließlich 3 von den behandelten 44 Patienten erblindeten. Besonders gefährdet sind namentlich diejenigen, bei welchen sich die Sehnervenerkrankung schleichend entwickelt. Es ist allerdings, ganz besonders im Hinblick auf die von **Ehrlich** beobachteten Schädigungen (s. o.) in Betracht zu ziehen, daß **Sézary** und **Barbé** Spirocid intravenös, intramuskulär oder subcutan geben und zwar in sehr großen Dosen.

Bedeutungsvoll sind die Fälle von Gehirnsymptomen Nach Spirocid. Eebenso wie bei der Salvarsantherapie kommen hier Todesfälle vor. Glücklicherweise sind diese verhältnismäßig selten.

Berta Aschner teilte einen Fall von Purpura cerebri bei einer 34-jährigen Frau mit. Hier trat nach achttägiger Spirocidbehandlung (4 Tage je 8 Tabletten, weitere 4 Tage je 4 Tabletten ohne Pause, die Tablette zu 0,25 g) ein ausgebreitetes Arzneiexanthem auf, dem 2 Tage später, trotz Aussetzens des Spirocid, ein hochgradiger Verwirrtheitszustand folgte. Es bestand Sehnenhüpfen und eine sehr starke Hyperaesthesie, bds. positiver Babinski, jedoch keine Nackensteifigkeit und kein Klonus. Der Verwirrtheitszustand ging in tiefe Bewußtlosigkeit über, die 2 Tage anhielt. Während das Bewußtsein wiederkehrte, blieb die Hyperaesthesie bestehen. Diese Erkrankung ging in Heilung aus. Dagegen sah **Opitz** bei 3 an Lymphogranulomatose erkranktern Kindern Hirnpurpura, und zwar zweimal mit letalem Ausgang und einmal mit Heilung. Im letzteren Falle ähnelten die Erscheinungen einem apoplektiformen Anfall. Es traten neben Erbrechen tonisch-klonische Krämpfe und eine Hemiparese rechts auf. Die Pupillen waren starr und weit. Bei einem der anderen beiden Kinder (Lymphogranulomatose und positiver Wassermann), das nach Spirocidbehandlung ad exitum kam, wurde durch Autopsie die Purpura cerebri festgestellt. Interessant daran ist, daß das am 9. Tage der Spirocidmedikation aufgetretene morbilliforme Exanthem nach 24 Stunden schwand, die Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems aber zunahmen und unter Bewußtlosigkeit und Krampfanfällen der letale Ausgang eintrat. Der dritte Fall zeigt insofern Abweichungen von den vorhergehenden, als trotz der schweren Hirnsymptome das Sensorium frei war und der Tod unter Kreislaufstörungen, starker Cyanose und Lungenödem eintrat. Die Autopsie ergab einen Hirnbefund, der einer Purpura entsprach.

Kren berichtet über einen Fall von Pemphigus, bei dem der mit Spirocid behandelte Patient unter dem Bilde einer Encephalitis ad

exitum kam. Bei **Reiter** finden wir noch einen Fall, bei dem es sich um eine toxische Encephalitis mit Lokalisation im Zwischenhirn handelte; sie kam zur Ausheilung.

Stancic spricht von Beobachtungen, die er nach ein- bis zweitägigen Gaben von 0,25 g Spirocid bei Patienen, die früher Spirocid anstandslos vertragen haben, machen konnte und die im Sinne eines angioneurotischen Symptomkomplexes zu deuten sind. Ob es sich hierbei um eine Sensibilisierung des Organismus handelte, bleibt dahingestellt. Von großem Interesse ist ein Fall von Lupus erythematodes von **Veress**, bei dem neben Hirnsymptomen Kreislauferscheinungen im Vordergrund stehen; Herzklopfen, Atemnot, bläulich-aschgraue Gesichtsfarbe und Kälte der Haut scheinen auf eine krankhafte Erregbarkeit des sympathischen Nervensystems hinzuweisen. Diese Erscheinungen traten nach viertägiger Gabe von 0,25 g Spirocid auf, nachdem schon nach der letzten Injektion einer kombinierten Bi-Neo-S-Kur eine „nitritoide" Krise aufgetreten war. Auch **Schereschewsky** sah Hirnsymptome bei einem Patienten, bei dem er trotz Auftreten von Somnolenz und Apathie die Kur 14 Tage fortsetzte. Darauf setzte er Spirocid ab; 8 Tage danach trat zu den genannten Symptomen Tremor hinzu, der besonders stark bei feineren Handhabungen wurde. Dieser Fall ging in Heilung aus.

In den Fällen, bei denen Nebenerscheinungen nach Spirocid auftraten, waren häufig auch während vorhergehenden Salvarsankuren Nebenerscheinungen beobachtet worden, sei es, daß gleich nach den ersten Sa-Gaben (nach der zweiten oder dritten Injektion) Nebenwirkungen aufgetreten waren, sei es, daß die ersten Gaben oder auch ganze Kuren vertragen wurden, und erst nach einer späteren Kur Erscheinungen auftraten. Es kommt, der Literatur nach zu schließen, verhältnismäßig selten vor, daß Spirocid glatt vertragen wurde, wenn Salvarsan vorher Nebenerscheinungen gemacht hatte. Wurde das Spirocid nach Unverträglichkeit gegenüber Salvarsan doch vertragen, so bleibt die Frage offen, ob die Unverträglichkeit auf ganz spezifisch eingestellter Allergie gegen Salvarsan beruht, oder ob unterdessen eine Desensibilisierung des Organismus eingetreten war (in solchem Falle hätte eine Salvarsankur auch vertragen werden müssen). So berichtet **Scherber** über 2 Fälle, in denen Salvarsan nicht vertragen worden war, während später zwei Spirocidkuren ohne jede Komplikation verliefen: bei dem einen Patienten handelte es sich um eine Tabes mit Larynxkrisen, bei dem eine Unverträglichkeit gegenüber Salvarsan bestand; bei dem anderen Kranken mit pro-

gressiver Paralyse hatten schon die kleinsten Dosen Neosalvarsan heftigen Kopfschmerz und Schwindel hervorgerufen.

In einem anderen Falle **Scherber's** traten nach Salvarsan-Injektionen neuritische Schmerzen mit solcher Heftigkeit auf, daß die Kur nicht weiter durchgeführt werden konnte. Spirocid wurde zunächst vertragen, die neuritischen Schmerzen traten aber schließlich doch, wenn auch erst am Ende der Kur und mit geringerer Heftigkeit auf.

Es ist zwar nicht unsere Absicht, in dieser Arbeit auf die Frage der Spirocid-Nebenwirkungen im Sinne allergischer Erkrankungen einzugehen; aber es muß doch hervorgehoben werden, daß meist nicht nach erstmaliger, sondern erst nach wiederholter Verabfolgung des Medikaments Nebenwirkungen zustande kommen. Es handelt sich bei den Nebenwirkungen also weniger häufig um das Resultat primärer Überempfindlichkeit, als um das einer mehr oder minder schnell verlaufenden Sensibilisierung oder eine Kumulierung. (s. o.) Wir möchten in diesem Zusammenhang auf eine weitere Beobachtung **Scherber's** hinweisen, die sehr starke Analogien zu Phänomenen aufweist, wie sie bei unzweifelhaft allergischen Vorgängen, z. B. der Vaccination, bektnnt sind. Es handelt sich um eine 28-jährige Patientin, die nach 15 Tabletten Spirocid (viermal 0,25 g pro die) mit einem Fieberanstieg auf 40° reagierte; das Fieber blieb als Kontinua fünf Tage bestehen, außerdem stellten sich kaum erträgliche Knochen- und Periostschmerzen ein. Am vierten Tage trat ein universelles Erythem auf, das drei Tage bestand und mit Absinken der Temperatur verschwand. Trotzdem kein Zweifel an der Bedeutung des Spirocids für die Aetiologie dieser Erscheinungen bestand, wurde auf Wunsch der Patientin acht Tage nach Heilung der Erscheinungen erneut Spirocid gegeben. Jetzt trat bereits nach 5 Tagen ein kontinuierliches Fieber auf, Gliederschmerzen stellten sich ein, doch nicht in der alten Heftigkeit. Ein Erythem trat zwar nicht auf, aber ein starkes Hautjucken machte sich bemerkbar. Längere Zeit nach Abklingen dieser Reaktion wurden wieder 2 Tabletten gegeben. Schon nach dieser geringen Dosis traten Gliederschmerzen und Hautjucken auf. Die Überempfindlichkeit der Patientin manifestierte sich also mit der Zeit auf immer kleinere Dosen hin. Die eintretende Reaktion fiel jedesmal schwächer aus, doch kann naturgemäß nicht gesagt werden, ob sie nicht die Stärke der ersten Attacke erreicht oder überschritten hätte, wenn die Medikation auch die anderen Male gesteigert oder gar bis zu der gleichen Menge fortgesetzt worden wäre, durch welche die erste Reaktion ausgelöst wurde.

Eine Desensibilisierung ist, der Literatur nach zu urteilen, außerordentlich selten. In den meisten Fällen traten nach Abklingen der Erscheinungen bei erneuter Spirocidgabe die Beschwerden wieder auf. Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß man eine Fortsetzung der Kur nicht erzwingen darf.

Um sich der Gefahr von Nebenerscheinungen nicht auszusetzen, müßte man die Wirkung des Spirocids bei jedem einzelnen Menschen, den man einer Kur unterziehen will, feststellen. Man könnte z. B. Reizproben (cutan) mit Spirocid anstellen. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß einmal die Resorbierbarkeit von der Haut aus eine ganz andere ist als die von der Schleimhaut, dann aber auch, daß das Spirocid bei verschiedener Applikation in ganz verschiedener Weise chemisch umgewandelt werden kann.

In allen Fällen, bei denen Reizproben nach aufgetretenen Exanthem cutan angestellt wurden, war das Ergebnis negativ. Es wäre allerdings denkbar, daß bei von vornherein bestehender Überempfindlichkeit gegen Spirocid eine cutane Reizprobe diese anzeigen würde. In diesem Falle hätte die cutane Reizprobe eine diagnostische und prophylaktische Bedeutung. Andererseits darf man die Gefahr nicht übersehen., daß schon durch eine so geringe Dosis eine Sensibilisierung bewirkt oder ähnlich wie beim Jodkali ein universelles Exanthem ausgelöst werden könnte. Nach den bisherign Erfahrungen darf man der diagnostischen und prophylaktischen Bedeutung der cutanen Reizproben für das Spirocid keinen allzu großen Wert beimessen.

In den meisten Fällen klingen die Nebenerscheinungen, sobald die Medikation ausgesetzt wird, wieder ab und bedürfen keiner bsonderen Behandlung. Bei schweren Hauterscheinungen muß man bemüht sein, die Haut vor Infektion zu schützen, eventuell durch Salbenbehandlung oder Dauerbad die Beschwerden zu lindern und die Heilung zu beschleunigen. Gute Erfolge sah man in solchen Fällen auch bei reichlicher Verabfolgung von Flüssigkeit und intensiver Behandlung mit Natriumthiosulfat. Die Magen- und Darmerscheinungen werden in der üblichen Weise behandelt.

Wie das Salvarsan fand auch das Spirocid in der Therapie vieler anderer Krankheiten seine Anwendung; z. B. Tuberkulose (**Krumer**), Lymphogranulomatose (**Opitz s. o.**), Anaemia perniciosa (**Prokorny**), Colitis (**Michael**), Arthritis gonorrhoica (**Gaté-Billa**), Dermatitis herpetiformis (**Nebenführer**), Pemphigus (**Oppenheim**), Psoriasis (**Mierzecki**), Lupus erythematodes (**Verres**), Lupus erythematodes acutus (Universitäts-Hautklinik, Breslau). **Tetzner** hat bei nicht-

luetischen Säuglingen, die schlecht gediehen, das Spirocid mit Erfolg angewandt. In den eben genannten Fällen hat man wohl hier und da Erfolge gesehen, doch finden sich gerade hier auch sehr viele Versager. Jedenfalls wird das Hauptverwendungsgebiet des Spirocids immer die Therapie der Lues sein.

Es folgen jetzt die oben genannten Fälle aus der Privatklinik der Herren Geh.-Rat **Jadassohn** und Professor **Jessner,** sowie die Fälle aus der Universitäts-Hautklinik Breslau.

Fall 1: Frau St., 43 Jahre, seit September 1927 Erscheinungen zuerst an Mund und Rachen, dann an den Genitalien, später an der übrigen Haut. Im wesentlichen handelte es sich um Blasenbildungen und oberflächliche Defekte. Die Diagnose schwankte längere Zeit zwischen Dermatitis herpetiformis und Pemphigus vulgaris. Patientin wurde verschiedentlich klinisch behandelt und starb am 19. 7. 29.

Aus der Krankengeschichte sei nur das hervorgehoben, was sich auf die Behandlung mit Arsenpräparaten bezieht. Die Patientin bekam im März 1928 Einspritzungen von 1%iger Lösung von Acidum arsenic., allmählich steigend von ¼—1 ccm täglich. Wegen Durchfällen wurde Arsen ausgesetzt (29. 3.), sehr bald aber wieder begonnen und bis zum 16. 4., eine neue Serie von ¼ bis 1 ccm der Lösung eingespritzt. Darauf trat ein leichtes Erythem an der Rückseite der Oberarme und an den Ellenbogen auf, das auf Arsen zurückgeführt wurde; es ging schnell zurück. Die Patientin mußte dann entlassen werden und nahm 4—5 Monate Elarson, dreimal täglich 1—2 Tabletten, ohne Folgeerscheinungen, anscheinend sogar mit ganz günstigem Erfolg. Da sie aber doch immer wieder Blasen bekam, wurde auf unseren Wunsch zu Hause Spirocid gegeben und zwar täglich 2 Tabletten vier Tage hindurch. In der zweiten 4-tägigen Spirocid-Periode erkrankte sie mit Fieber, das sich am 3. Tage bis 40° steigerte. An dem gleichen Tage entstand ein scharlachähnlicher, brennender und juckender Ausschlag, der von dem behandelnden Dermatologen auf das Spirocid zurügeführt wurde. Es kamen dann noch einige Tage urticaria-artige Efflo-reszenzen hervor. Nachdem die Patientin entfiebert und von erythematösen Hauterscheinungen frei war, nahm sie wieder eine Tablette Spirocid am Abend. Schon am nächsten Tage hatte sie Fieber bis zu 39° und wieder einen Ausschlag, der aber schnell zurückging: nach 3 Tagen waren alle Erscheinungen abgeklungen. Darauf erhielt sie 16 Injektionen von Natr. cacodylicum (¼ bis 1 ccm einer 5% Lösung), die sie gut vertrug. Als es mit ihrer Hauterkrankung wie-

der viel schlechter ging, wurde sie von neuem aufgenommen und es wurden wieder 15 Injektionen der 1%igen Lösung von Acidum arsenic., ¼ bis ¾ ccm steigend gegeben. Da ein Erfolg nicht eintrat, wurde noch einmal ein Versuch mit Spirocid gemacht und zwar wurde mit 1 mal 5 mg pro Tag begonnen und allmählich bis 0,1 g pro Tag gesteigert, ohne daß Temperatursteigerungen oder Erytheme auftraten. Auch jetzt war der Erfolg nicht ausreichend und die Patientin erhielt nach einer Pause Myosalvarsan intramuskulär steigend von 0,05 bis 0,5 g. Danach traten keine Arsennebenerscheinungen auf, ebensowenig, als schließlich noch ein Versuch mit Arsyleninjektionen von 0,025 bis 0,05 g täglich gemacht wurde.

Fall 2: (Prof. Jessner). Frau mit intracervicalem Primäraffekt;

25. 4. 30 0,15 Neosalvarsan und 1,0 Bismogenol

26. 4. 30 0,3 Neosalvarsan

29. 4. 30 0,3 Neosalvarsan, 1,0 Bismogenol, Urin: Eiweiß negativ.

2. 5. 30 Urin: Eiweiß negativ, Urobilinogen negativ. Wa R. und Nebenreaktionen negativ, 0,3 Neosalvarsan, 1,0 Bismogenol. Nach 5 Stunden Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen. Temperatur: 39,6°.

3. 5. 30 Temperatur: früh 37,6°, abends 37,9°, Haut glatt, Urin: E. negativ, Ubg. negativ, Natriumthiosulfat per os.

4. 5. 30 Temperatur: früh 37,9°, abends 39,0°. Auf der rechten Bauchseite netzförmiges Exanthem in Handtellergröße; Zahl der Leukocyten 4000; das Blutbild zeigt eine Linksverschiebung, keine Eosinophile, 15% Lymphocyten.

5. 5. 30 Temperatur normal, allgemeines scarlatiniformes Exanthem unter Aussparung der Arme. Gesicht etwas gedunsen, Zahl der Leukocyten 6000.

6. 5. 30 Ausschlag stark zurückgegangen, Blutbild normal.

13. 5. 30 Gutes Befinden, Haut o. B., Urin: o. B., 1,0 Bismogenol.

14. 5. 30 Gutes Befinden, Urin o. B., 0,1 Salvarsan-Natrium, Natriumthiosulfat per os. 3 Stunden nach der Injektion Übelkeit, Brechreiz, Abgeschlagenheit und Augenschmerzen.

16. 5. 30 Temperatur: normal, Wohlbefinden bis auf eine Conjunktivitis mit leichter Schwellung der Lidhaut. Urin: o. B., 1,0 Bismogenol.

20. 5. 30 Wohlbefinden, Urin o. B., Wa R. und Nebenreaktionen negativ, 1,5 Bismogenol, Patientin soll am 21. 5.

1 Tablette Spirocid zu 0,25 g und am 22. 5. 2 Tabletten einnehmen.

23. 5. 30 Nach den gestrigen 2 Spirocidtabletten Leibschmerzen, Übelkeit, Abgeschlagenheit, Urticaria und Augenschmerzen. Temperatur nicht erhöht. Heute Erscheinungen bis auf eine doppelseitige Conjunktivitis abgeklungen. Haut: o. B., 1,0 Bismogenol. Patientin reist ab.

Fall 3: Patient kam 1929 wegen eines Handekzems in Behandlung. Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine positive Wassermann'sche Reaktion. Familien-Anamnese o. B., Ehefrau mit 56 Jahren an Gehirnschlag gestorben. Patient 1856 geboren, 1880 Geschwür am Glied, hat keine Kuren gemacht, klagt jetzt über Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Intern bis auf eine bestehende Aortensclerose o. B. Neurologisch: Pupillen eng, links enger als rechts und verzogen. Lichtreaktion links sehr abgeschwächt, angeblich früher Iritis, rechts leidlich prompt: Konvergenz beiderseits prompt. Geringfügige Ataxie. Tremor der Hände, links stärker als rechts, macht einen parkinson-ähnlichen Eindruck. Psychisch außer einer erheblichen Einschränkung der Merkfähigkeit keine Auffälligkeiten. Laut Bericht der Universitäts-Nervenklinik läßt sich nach diesem Befunde eine Metalues mit Sicherheit nicht feststellen, aber auch nicht ausschließen. Lumbalpunktion: Nonne negativ, Lymphocyten 0,66, Wa R. negativ, Mastix-Goldsol zeigen die Lueskurve. Zwei Kuren mit Bismogenol und Jodkali. Dritte Kur, da die serologische Untersuchung noch keine erhebliche Änderung des Befundes ergibt, zunächst mit Wismut und Jodkali, später an Stelle des Jodkali mit Spirocid, da Patient auf Jodkali regelmäßig Kopfschmerzen und Schnupfen bekam. Patient erhielt zwei Tage lang zweimal 0,25 Spirocid und zwar eine Tablette vor dem Frühstück, eine Tablette nachher. Drei Tage viermal 0,25 Spirocid: 2 Tabletten vor und 2 nach dem Frühstück. Darauf 6 Tage Pause. Vier Tage wieder viermal 0,25 Spirocid, dann 6 Tage Pause und so fort bis zu einer Gesamtdosis von 48 Tabletten zu 0,25 g. Nach Beendigung der Kur ist der serologische Befund immer noch der gleiche. 2 Monate nach Beendigung der Kur ist der Patient völlig beschwerdefrei. Die vierte und fünfte Kur werden mit Jodkali vorgenommen und dazu Antipyrin gegeben. Die Blutuntersuchung ergibt nach Abchluß der Kuren einen in allen Reaktionen positiven Befund. Nach einer Pause von 5 Monaten eine erneute Kur, diesmal nur mit Spirocid. Patient erhielt täglich 2 Tabletten vier Tage lang, vier Tage Pause, vier Tage lang viermal 0,25 (= 4 Tabletten), vier Tage Pause und

so fort, bis nach 56 Tabletten Juckenam Rumpf und allgemeine Schwäche auftritt, ohne daß an der Haut irgend etwas zu sehen ist. Spirocid wird abgesetzt. Als sich der Patient nach 10 Tagen wieder vorstellt, finden sich an beiden Unter- und Oberarmen blaßrote, ekzematöse Herde, die als ein Spirocidexanthem angesehen werden. Nach ein paar Tagen ist ohne jede Behandlung das Exanthem abgeklungen. Patient fühlt sich wohl.

Fall 4: Patient hat im Alter von 19 Jahren, Mitte März 1904 Lues acquiriert; Ende April bemerkte Patient eine Verengerung der Vorhaut und am 20. Mai trat ein Ausschlag am ganzen Körper auf. Bei der Aufnahme am 26. Mai findet sich eine Phimose, ein indurierter Ring und eine Balanitis, Poly-et Scleradenitis inguinalis et cervicalis, ein maculo-papulöses Exanthem. Erste Kur: Beginn am 30. 5. 04: 10 g Kalomelol als Einreibung. 15. 6. 04: Patient hat bisher 17 Einreibungen erhalten. Seit drei Tagen besteht ein über den ganzen Stamm sich erstreckendes Exanthem; die einzelnen Efflorescenzen sind etwa linsengroß, rot mit einem Stich ins Bläuliche; vielfach konfluieren sie zu größeren Herden. Die Extremitäten sind in geringerem Maße ergriffen, auch das Gesicht ist befallen. 20. 6. 04: Exanthem abgeblaßt, Abschuppung. 27. 6. 04: Reizproben am Rumpf: Hg-Pflastermull, Kalomelol und graue Salbe. 29. 6. 04: Keine Reaktion an den Teststellen. Die Kur wird mit Sublimatinjektionen fortgeführt und der Patient am 11. 7. 04 gebessert entlassen. Am 23. 3. 26 kommt der Patient wieder in die Klinik wegen eines Scrotalekzems. Der Blutwassermann ist positiv. Patient ist in der Zwischenzeit wegen seiner Lues außer mit 8 bis 10 Gesäßspritzen bei einem Arzt nicht mehr behandelt worden. Außer dem Scrotalekzem kein krankhafter Befund; keinerlei sichere Pyramidenzeichen, lebhafte Reflexe. Lumbalpunktion: Nonne negativ, vier Lymphocyten, Wa R., Mastix, Goldsol negativ. Erste Kur: Neosalvarsan und Bismogenol kombiniert. Nach 10,5 Bismogenol (= 0,63 g Wismut) und 1,95 Neosalvarsan treten leichte Kopfschmerzen im Hinterkopf auf. Nach 3 Tagen kann die Kur fortgesetzt werden; nach insgesamt 0,87 g Wismut und 4,35 Neosalvarsan klagt Patient über Appetitlosigkeit und über Juckreiz an verschiedenen Körperstellen, insbesondere an den Armen. Drei Tage später bemerkt Patient an den Extremitäten und am Stamm einen Ausschlag, der mäßig stark juckt, besonders nachts. Gleichzeitig besteht Schwellung der Füße. Das Allgemeinbefinden ist nicht beeinträchtigt. 27. 5. 26: Acht Tage nach Auftreten des Exanthems erfolgt Aufnahme auf die Station. Aufnahmebefund: Mund o. B., Cubitaldrüsen etwas geschwollen,

Kopf frei, am Hals nur leichte Schuppung und Rötung, ebenso an den oberen Teilen der Brust. Dicht befallen: unterer Teil der Brust, Bauch und Extremitäten, relativ wenig der Rücken. Exanthem besonders an den seitlichen Bauchpartien, perifollikulär, kleinpapulös, vereinzelt pustulös. Am Unterbauch und den Extremitäten ist es zum größten Teil zu roten, bläulichroten, schuppenden, vereinzelt nässenden Flächen konfluiert. Aus diesen Stellen heben sich bläulichrote Flecken (Plaques) undeutlich ab. Scrotum im ganzen etwas gerötet, Penis frei. An den Handtellern, die im ganzen stark gerötet sind und deren Röte in die des Dorsum übergeht, lösen sich die obersten Hautschichten in großen Fetzen ab. Nägel: Nagelplatte unverändert. Nagelwälle leicht erhaben und gerötet. Analoger Befund an den Füßen. Wa R. ++. Urin: o. B., Blutbild: Leukocyten 12 100, Polymorphkernige 56%, Lymphocyten 22%, Monocyten 2%, Eosinophile 20%. Patient erhält 0,3 g Natriumthiosulfat intravenös; am Körper Rivanol-Trockenpinselung, Leistengegend und Unterschenkel Rivanol-Vaseline 1%ig, reichliche Flüssigkeitszufuhr, täglich 4 Liter. 28. 5. 26: 0,45 Natriumthiosulfat i. v., Vollbad. Wohlbefinden. 31. 5. 26: 0,9 Natriumthiosulfat i. v., Haut noch immer gerötet, an Waden und Inguinalfalten geringes Nässen. 2. 6. 26: Allgemeinbefinden gut, im Urin: Eiweiß negativ. 4. 6. 26: Temperatur nicht erhöht, 0,9 Natriumthiosulfat i. v. Weiteres Abklingen der Hauterscheinungen. 7. 6.26: Patient wird auf Wunsch in ambulante Behandlung entlassen. 14. 8. 26:Patient hat seit 10 Tagen Magenbeschwerden, seit 8 Tagen „roten" Urin und Darmbeschwerden. Ikterus mittleren Grades, keine intestinale Frühanamnese. Leber um 2 Querfinger vergößert. Im Urin Urobilinogen vermehrt, Urobilin positiv. Nach Erachten der Med. Klinik handelt es sich um einen Salvarsan-Spätikterus. Patient stellt sich erst nach Aufforderung am 6. 12. 26 wieder vor. Die Gelbsucht dauerte 5 bis 6 Wochen. Er fühlte sich seitdem völlig wohl. Wa R. ++. Im Urin keine Gallenfarbstoffe, Leber nur noch wenig vergrößert. Med. Klinik empfiehlt Wiederbeginn einer Salvarsan-Therapie mit kleinen Dosen. 23. 12. 26: Beginn der 2. Kur. Nach der ersten Neosalvarsan-Injektion (0,075 g) tritt Kribbeln in Armen und Händen auf. An der Außenseite beider Ellenbogengelenke zeigt sich ein maculöses, etwas juckendes Exanthem. 8. 3.27: In der Zeit vom Dezember 1926 bis jetzt wurde die Behandlung unterbrochen; es wurden viermal Hautreizproben mit Neosalvarsan und Wismut aufgelegt, die keinerlei Reaktion hervorriefen. Nun wurde eine reine Wismutkur durchgeführt, die ohne Nebenerscheinungen vertragen wurde. Patient erhielt 1,26 g Wismut. Wassermann blieb positiv. Von Sep-

tember bis November 1927 wurde eine Jodkali-Kur vorgenommen; auch danach blieb der Wassermann positiv. Darauf erfolgte abermals eine Bismogenolkur. Daran wurde eine Hg-Kur angeschlossen und zwar mit Hydrargyrum salicylicum; nach dieser fiel die Wa R. negativ aus: 7. 4. 30: Patient hatt in der Zwischenzeit noch Jodkali bekommen. Da der Blut-Wassermann wieder zweifelhaft geworden war, wurde eine Spirocidkur vorgeschlagen. Lumbalpunktion bis auf eine Zellenvermehrung o. B. Nach viermal 0,25 g Spirocid vier Tage lang traten Kopfschmerzen und Jucken in den Handtellern auf. Die Kur konnte aber mit den üblichen 4-täglichen Pausen ohne Schwierigkeiten fortgesetzt werden. Patient erhielt insgesamt 74 Tablettn zu 0,25 g. Die Reaktionen im Blut wurden schließlich bis auf Meinicke-Klärung negativ. Auch eine zweite Spirocidkur von insgesamt 80 Tabletten verlief ohne Nebenerscheinungen. Der Wassermann war darauf negativ. Jetzt wurde eine Jodkali-Kur angeschlossen. Am 1. 9. 1931 wurde eine dritte Spirocidkur von 80 Tabletten beendet. Nach Abschluß der Kur trat Jucken und Ausschlag an der Brust auf. Die Haut um die Augen schälte sich; am Sternum fand sich ein fünfmarkstückgroßer schuppender Herd, der stark gerötet war. Am Bauch follikuläre Rötungen; die Haut um die Augen war sehr trocken und schuppte. Das Exanthem wurde als Spirocid-Exanthem angesehen. Nachdem es abgeheilt war, wurden Reizproben mit Spirocidpulver feucht und trocken aufgelegt; sie riefen keinerlei Reakion hervor.

Fall 5: R., H., Ehefrau, 25 Jahre, immer gesund gewesen, 2 gesunde Kinder, seit 1920 luetisch erkrankt. Primäraffekt wurde nicht bemerkt, Patientin fühlte sich ganz gesund. 1920 machte Patientin eine Kur, die nach der Entbindung nicht zu Ende geführt wurde. Sei dieser Zeit wurde Patientin nicht mehr behandelt. Wurde jetzt (Nov. 1928) wegen einer positiven Wassermann'schen Reaktion in die Poliklinik geschickt. Intern und neurologisch o. B. Subocciptalpunktion: Nonne negativ, Lymphocyten 1,3, Wa R., Mastix, Goldsol negativ. Erste Kur: nachdem die Patientin insgesamt 0,9 g Wismut und 1,35 g Neosalvarsan erhalten hatte, trat nach der folgenden Injektion von 0,3 Neo-Salvarsan Brechreiz auf. Es wurde auf 0,15 pro dosi zurückgegangen; so konnte die Kur bis zu Ende durchgeführt werden. Die Wassermann'sche Reaktion blieb positiv. Zweite Kur: Eine kombinierte Wismut-Neo-Salvarsan-Kur wurde ohne Nebenerscheinungen vertragen. Wassermann zweifelhaft. Dritte Kur: wieder kombiniert. Zu Anfang wurden die Spritzen gut vertragen. Nach der 10. Bismogenol-Injektion trat wiederholt Übel-

keit und Erbrechen auf Temperatur 37,2°. Patientin gab nunmehr an, nach den Gesäßspritzen schon seit Anfang der 3. Kur Übelkeit und Erbrechen gehabt zu haben. Die Einspritzungen wurden abgesetzt. Nach 4 Tagen bestand noch immer Übelkeit. Am linken Ellenbogen waren inzwischen auf pfenniggroßem Bezirk diffusstehende, klein-papulöse Effloreszenzen aufgetreten. Patientin erhielt jetzt täglich Natriumthiosulfat intravenös; daneben wurden Karlsbader Salz, Tee und Milch in reichlichen Mengen verordnet. Nach weiteren 4 Tagen waren die Effloreszenzen fast verschwunden; zuweilen bestand noch etwas Übelkeit, aber kein Erbrechen. Nach 18 Tagen, vom Beginn der ersten Erscheinungen an, war Patientin wieder vollkommen beschwerdefrei. Die Behandlung wurde (ohne Salvarsan) mit Spirobismol solubile wieder aufgenommen. Nach 3 Tagen traten am linken Ellenbogen an derselben Stelle erneut Knötchen auf. Patientin hatte bis jetzt insgesamt 0,782 g Wismut erhalten. Nach 11 Tagen war das Exanthem wieder völlig abgeklungen. Die Kur wurde jetzt mit ganz kleinen Dosen beginnend [0,045; 0,075; 0,1; in Abständen von 3 Tagen, darauf 0,15 Neosalvarsan (ohne Wismut)] fortgesetzt, bis zur Gesamtmenge von 2,245 g Neosalvarsan. Als Frau R. sich nach 5 Tagen vorstellte, war sie „erkältet", fühle sich unwohl, Temperatur 37,1°; keine Injektion. Nach 10 Tagen wieder Wohlbefinden, daher 0,15 Neosalvarsan. Schon wenige Stunden später unter Kopfschmerzen und Übelkeit erneut papulöse Effloreszenzen an derselben Stelle des linken Ellenbogens. Natriumthiosulfat-Injektionen: 0,3 steigend bis 1,0 ccm intravenös. Blutbild: außer einer leichten Lymphocytose (45%) keine Abweichung von der Norm. Nach 10 Tagen waren die Effloreszenzen verschwunden, die Haut des Ellenbogens schuppte nur noch leicht. Nachdem das Exanthem völlig abgeklungen war, wurden Reizproben mit Spirobismol, Bismogenol, Neosalvarsan und Spirocid aufgelegt; sie riefen keinerlei Reaktion hervor. Patientin bekam nun Spirocid verordnet; sie sollte 4 Tage eine Tablette zu 0,25 g vor dem Frühstück nehmen; nach 4-tägiger Pause 4 Tage 2 Tabletten; nach weiteren 4 Tagen Pause 4 Tage 4 Tabletten und so fort. Die Tableten (30 Stück) wurden gut vertragen; deshalb wurde die zweite Packung verordnet. Patientin stellte sich nach 3 Wochen wieder vor. Sie war in der Zwischenzeit angeblich an Darmkatarrh mit blutigen Stühlen erkrankt. Ferner gab sie an, eine Fehlgeburt gehabt zu haben. Wa R. zweifelhaft. Wiederbeginn mit Spirocid nach obigem Schema bis zur Gesamtmenge von 30 Tabletten. Dann stellte sie sich wieder vor. Da Nebenerscheinungen nicht aufgetreten waren, wurde Spirocid bis zu 90 Tabletten weitergegeben. Auch diese Kur wurde gut

vertragen. Wa R. noch immer zweifelhaft. Wiedervorstellung nach 2 Monaten. Patientin hatte unterdessen Grippe und Bronchialkatarrh und war noch nicht ganz wiederhergestellt. Wa R. positiv. Nach 0,5 ccm Spirobismol solubile traten Kopfschmerzen, Kältegefühl und Übelkeit auf. Deshalb wurde wieder Spirocid verschrieben. Nach 4 Packungen Spirocid (= 120 Tabletten zu 0,25), die gut vertragen wurden, war der Wassermann zweifelhaft, die übrigen Reaktionen negativ.

Nach 2 Monaten (Wa R. noch immer zweifelhaft) erneute Spirocidkur. Am 5. Tage nach dem Beginn der Medikation zeigte sich ein etwa talergroßer frischroter, stark juckender Herd am linken Ellenbogen an derselben Stelle wie früher. Übelkeit sowie Erbrechen hatte mit Magenschmerzen schon am 2. Tag eingesetzt. Nach 5 Tagen heilte das Exanthem unter innerlicher Applikation von Karlsbader Salz und lokaler Behandlung mit Karbolspiritus ab. Örtliche Reizprobe mit 1%iger Spirocidsalbe war negativ. Nach ungefähr 3 Monaten war der Wassermann wieder positiv. Patientin erhielt jetzt Jodkali. Nach einem Monat trat Jodakne am Hals, Brust und Nacken auf; deshalb wurde Jodkali abgesetzt. Wa R. nach wie vor positiv. Es wurde noch eine Bismogenolkur angeschlossen. Wa R. fraglich.

Kritische Betrachtung der fünf beschriebenen Fälle.

Unsere erste Patientin reagiert auf Einspritzungen von Acid. arsenicos. anfangs mit Durchfällen, später mit Erythem. Im Anschluß daran wurden innerlich As-Gaben monatelang vertragen. Nach wenigen Spirocidtabletten hingegen trat Fieber und ein scarlatiniformes Exanthem mit urtikariellen Beimengungen auf. Nach Rückgang aller Erscheinungen löste bereits eine Tablette Spirocid innerhalb von 24 Stunden Fieber und ein in 3 Tagen zurückgehendes Exanthem aus. Na kakodylic.-Injektionen wurden dann gut vertragen, ebenso Acid. arsenicos., Spirocid, Myosalvarsan und Arsylen. Die As.-Überempfindlichkeit war also zunächst parenteral ausgelöst; im Anschluß daran wurde As. enteral noch vertragen, bald aber rief auch Spirocid Reaktionen hervor, für die die Latenz mit der Zeit verkürzt wurde. Nach Abklingen der Reaktionen wurde Spirocid, ebenso wie andere As.-Präparate wieder vertragen. — Ob diese Erscheinung mit Sensibilisierung und Desensibilisierung zu erklären ist, oder ob die Desensibilisierung auf den Zusammenbruch der Abwehrkräfte der ad exitum kommenden Patienten zurückzuführen ist, kann nicht entschieden werden. Im ersteren Falle

könnte mit dem letzten Exanthem der Zustand der Unempfindlichkeit oder Unterempfindlichkeit entsprechend der „Immunität" nach hyperergische Reaktionen bewirkt worden sein. — Der erste Fall ist also charakterisiert durch Reaktion auf As nach parenteraler und enteraler Darreichung verschiedener Präparate längere und später kürzere Zeit nach Beginn der Darreichung schließlich Verträglichkeit desselben Medikamentes.

Im zweiten Falle scheint es sich um eine Überempfindlichkeit gegen Arsen-Präparate im allgemeinen zu handeln. Die Nebenerscheinungen traten erstmalig nach der 4. Neosalvarsaninjektion (1,05 g) am 8. Tage nach der ersten Injektion und später bereits 3 Stunden nach 0,1 g Salvarsan-Natrium auf. Während Bismogenol gut vertragen wurde, löste Spirocid am 3. Tage nach der ersten Darreichung (insgesamt 0,75 g) die geschilderten Erscheinungen aus. Sie unterschieden sich nur dadurch von den Salvarsan-Nebenwirkungen, daß diese unter Fieber verliefen, während nach Spirocid keinerlei Temperatursteigerung beobachtet wurde. — Der zweite Fall zeigt also Reaktionen, wenn auch nicht ganz gleichartig, auf Neo- und Natriumsalvarsan und Spirocid bei Verträglichkeit von Wismut.

Im dritten Falle wurde die erste und zweite Kur mit Bismogenol durchgeführt, die dritte mit Jodkali und Wismut begonnen, später mit Spirocid an Stelle des Jodkali fortgesetzt. Sie verlief ohne Störung. Nach 2 Jodkali-Kuren traten bei einer sechsten Kur, die mit Spirocid allein durchgeführt wurde, erst nach 56 Tabletten zu 0,25 g Nebenerscheinungen auf. In diesem Falle könnten die Erscheinungen evtl. auf die größere Menge zurückzuführen sein; doch machen Untersuchungen von **Levaditi** u. a. über die Dosierung des Spirocids diese Annahme höchst unwahrscheinlich. Ebenso besteht auch die Möglichkeit, daß Sensibilisierung oder eine andere zur Zeit der Kur bestehende besondere Reaktionsbereitschaft des Organismus die Ursache der Erscheinungen war. — Es handelt sich also im dritten Fall um Nebenerscheinungen nach längerer Zeit fortgeführter Spirocidkur, während Jodkali und Wismut vertragen worden waren. Andere Arsenpräparate wurden nicht verwandt.

Im vierten Fall sehen wir, daß der Patient schon nach einer Hg-Schmierkur 1904 Hauterscheinungen hatte, und später, 1916, Nebenerscheinungen von seiten der Haut nach Salvarsan und Wismut. Nach 2 Monaten erkrankte Patient noch dazu an einem Salvarsan-Spätikterus. Dann hatte er wieder nach Salvarsan, diesmal nach der ersten Injektion, Hauterscheinungen. Eine Hg.-Kur, sowie zwei Kuren mit Spirocid wurden ohne nennenswerte Störungen vertragen. Erst nach einer 3. Kur mit Spirocid zeigte sich wieder ein

Exanthem. Zusammengefaßt: Exanthem bei Schmierkur (1904), Nebenerscheinungen nach Salvarsan und Wismut (1926), Verträglichkeit von Quecksilber und 2 Spirocidkuren, erst nach der 3. Spirocidkur Exanthem.

Im fünften Falle beobachteten wir ein fixes Exanthem am linken Ellenbogen nach Verabfolgung der verschiedensten Präparate, ohne daß man auch hier von einer spezifischen Überempfindlichkeit gegen Spirocid allein oder gegen Arsen-Präparate sprechen könnte; denn es handelte sich um ein fixes Exanthem nach Salvarsan, Wismut und Spirocid.

Ein Patient (Fall 3) hatte andere Arsenpräparate nicht erhalten, so daß über die allgemeine Reaktionsfähigkeit auf Arsen nichts gesagt werden kann.

Vier unserer Patienten, die auf Spirocid mit Nebenerscheinungen reagierten, erwiesen sich auch sonst als Allergiker auf Arsenpräparate. In allen diesen Fällen war das Spirocid nicht das erste Medikament, das Reaktionen auslöste. Die erste Patientin hatte bereits auf Acid. arsenicos. parenteral reagiert, aber Elarson innerlich monatelang vertragen; die zweite Patientin hatte vor der Spirocid-Darreichung verschiedene Salvarsan-Präparate nicht vertragen, wohl aber Wismut. Bei der vierten Patientin war durch eine kombinierte Salvarsan-Wismut-Kur und später durch die 3. Spirocidkur ein Exanthem ausgelöst worden. Die fünfte Patientin bekam ein fixes Exanthem nach Salvarsan und Spirocid. Diese Patientin nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als sie ihr fixes Exanthem nicht nur nach Arsen-Präparaten, sondern auch auf Wismut bekam. Ein anderer Patient hatte bereits Jahrzehnte früher eine Quecksilber-Schmierkur nicht vertragen, vertrug das Quecksilber aber später, allerdings als Injektion.

In den vier Fällen, die auf verschiedene Arsenpräparate reagierten, kann wohl die allen gemeinsame Arsenkomponente ausschlaggebend gewesen sein. In diesem Sinne spricht das beschleunigte Auftreten eines Spirocid-Exanthems, nachdem Salvarsanbehandlung erst nach längerer Zeit ein Exanthem provoziert hatte. Es kann sich aber auch um eine gesondert verlaufende spezifische Sensibilisierung handeln; dafür sprächen die Fälle, in denen auch erst wieder nach längerer Spirocidbehandlung Erscheinungen manifest wurden.

Auf einen unspezifischen Charakter der Exantheme könnte bei oberflächlicher Betrachtung in den beiden Fällen geschlossen werden, in denen auch durch Quecksilber resp. Wismut Exantheme ausgelöst wurden. Aber auch hier dürfte es sich um spezifische Reaktionen handeln; denn wir wissen, daß bei geeigneter Versuchsanordnung

oder günstigen Bedingungen bis zu 100% der Testpersonen sensibilisiert werden können (**Bloch:** Primin; **Biberstein:** Einzelne Jahrgänge von Rhus). Solche, eine Sensibilisierung begünstigende Bedingungen scheinen uns bei unseren Luetikern vorzuliegen: die der Spirocidbehandlung unterworfenen Patienten werden meist lange Zeit mit diesem Präparat behandelt. Daß die Möglichkeit der Sensibilisierung durch längere Darreichung begünstigt wird, ist nicht zweifelhaft. Außerdem ist bei der Lues die Verabreichung verschiedener Medikamente („kombinierte Kuren") gebräuchlich und notwendig, so daß gegen jedes dieser Medikamente eine Sensibilisierung möglich ist. Da wir wissen, daß Menschen, die überhaupt gegen einen Stoff sensibilisiert sind, soweit sie nicht schon von vornherein zu den leicht sensibilisierbaren Allergikern (cf. „latente Ekzematiker" **Bloch's**) gehören, durch das schädigende Moment einer spezifischen Sensibilisierung auch für weitere Allergene empfänglicher gemacht werden, (vgl. **Bloch's** Theorie von der Schädigung der Zellgrenzschicht), ist es nicht verwunderlich, wenn Patienten, die durch Hg oder Wismut oder besonders Salvarsan sensibilisiert worden sind, auch gegen Spirocid überempfindlich werden und andererseits auch die an Spirocid-Exanthemen Erkrankten gegen andere Stoffe, besonders aber gegen mehr oder minder verwandte, empfänglich werden.

Zusammenfassung: Der Spirocidbehandlung kommt eine sehr große Bedeutung zu. Diese ist begründet in der Anwendung zum Zweck der Prophylaxe, der Säuglingsbehandlung, der vorsichtigen Behandlung später viszeraler Lues, ganz besonders alter salvarsan- und wismut-resistenter Fälle, hier wieder vornehmlich solcher mit floriden Erscheinungen. Aus der Wichtigkeit der Indikationsgebiete ergibt sich die Forderung nach Kenntnis der Nebenwirkungen, um schwerere Schädigungen nach Möglichkeit zu verhüten. Aus diesem Grunde sind an Hand der Literatur die Nebenwirkungen des Spirocids zusammengestellt und durch 5 zum Teil neuartige Beobachtungen aus der Universitäts-Hautklinik und der Pravitklinik der Herren Geh.-Rat Jadassohn und Prof. Jessner erweitert worden. Bei der Darstellung dieser Beobachtungen ist — abgesehen von den klinischen Besonderheiten — auf die Beziehungen zu anderen Sensibilisierungsphaenomenen und zur Verträglichkeit anderer Arsenpräparate Gewicht gelegt.

Literatur.

Altmann, K. Eliassow: Erfahrungen mit Spirocid. Med. Klinik 1925, Nr. 27.

Annesley: Ein Fall von Stovarsolvergiftung. Journ. of the roy. army med. corps 1928, Bd. 50. ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 28, S. 81.

Aschner, Berta: Schweres cerebrales Krankheitsbild nach Spirocid.
W. kl. W. 1930, S. 581.

Balban: Spirocidexanthem.
Zbl. Hautkrkh. 1931, Bd. 38, S. 586.

Bender, W.: Stovarsolvergiftung.
Amer. journ. of the med. scienc. 1927, Bd. 174 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd 26, S. 640.

Biberstein, H.: Über Hautreaktionen bei Applikation von verschiedenen Rhusarten.
Kl. Wschr. 1929, S. 99—102.

Bloch, Br.: Ekzem und Überempfindlichkeit.
Schweiz. med. Wschr. Jg. 53, Nr. 26.

„ Die willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung.
Archiv f. Dermat. Bd. 152, Nr. 2.

Boas: Spirociddermatitis.
Dän. Dermat. Ges. v. 15. 1. 30 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 33, S. 545.

Bory, L.: Stovarsolintoxikation b. Präventivbehandlung.
Bull. Soc. franç. dermat. 1932, Nr. 5 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 9, S. 479.

Braun: Pemphigus vulgaris.
Dermat. Ges. Hamburg-Altona Sitzg. v. 24. 11. 29.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 32, S. 557.

Brown-Osterberg:	Toxicity and rate of elimination of organic arsenicals and the treatment of entamebias. Amer. journ. med. sience 1932, Nr. 182. ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 39, Nr. 11/12.
Bruck, C.:	Spirocidbehandlung bei Frühlues. Derm. Wschr. Bd. 85, S. 1287—1291.
Cazeneuve:	Un cas de mort par le Stovarsol. Arch. med. nav. 1929, Nr. 118.
Courtin, W.:	Zur Frage der Spirocid-Überempfindlichkeit bei Säuglingen. Arch. f. Kinderhlk., Bd. 91, S. 259.
Convy:	Stovarsol bei Ulcus phagedaenicus. Bull. path. exot. Bd. 17, Nr. 7.
Danzer:	Behandlung der congenitalen Säuglingslues mit Spirocid. Med. Klin. 1929, Nr. 4.
Dybosko u. Tadeusz:	Über den therapeutischen Wert des Stovarsol. Polska gazet. lekarsca 1925, Nr. 42 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 25, S. 241.
Elders:	Überempfindlichkeit gegenüber Stovarsol. Geneesk. gids. 1925, Nr. 22 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 18, S. 275.
„	Stovarsolvergiftung bei Lamblia intestinalis Nederlandsk. tijdschr. V. geneesk. 1925, Nr. 9 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 18, S. 715.
Gaté-Billa:	Stovarsolexantheme (Besprechung) Lyon méd. 1929. Bd. 1 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 31, S. 130.
Gimplinger,E.	Erfahrungen mit Spirocid in der Oto Pharyngo-Rhinologie. Med. Klin. 1926, Nr. 52, S. 2003—2005.
Herz, O.:	Spirocid bei nichtluetischen Säuglingen. D. m. W. 1930, Bd. 2, S. 1483.
Heymann, Kurt:	Stovarsoltherapie. Fortschr. d. Med. 1925, Nr. 1, S. 8—12.

Izar, G.: Toxische Erscheinungen nach Stovarsol.
Rif. med. Jg. 41, Nr. 11
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 17, S. 584.

„ Caractères de l'hypersensibilité au Stovarsol.
Paris méd. 1925, Nr. 32
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 18, S. 869.

Jessner, Max: Über salvarsanresistente Lues.
Zschr. ärztl. Fortb. 1926, S. 176.

Kren, O.: Spirocidexanthem.
Wiener dermat. Ges. v. 26. 1. 28.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 27, S. 347.

„ Todesfall nach Spirocid.
ref. Zbl. Hautkrkh. v. 6. 10. 31.

Kričevsky u. Sorinson: Ein Beitrag zur Syphilisbehandlung mit Stovarsol.
Ruskii. Westnik. Derm. 1927, Bd. 5, Bd. 7.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 28, S. 81.

Kromayer, Ernst: Spirocidexantheme.
D. m. W. 1925, S. 112.

Krösl: Versuche und Erfahrungen mit Stovarsol und Spirocid.
W. kl. W. 1924, Nr. 47, S. 1209—1213.

Levaditi, Navarro, Martin: Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis.
Annales Inst. Pasteur Bd. 36, Nr. 11
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 7, S. 351.

Lévy-Lenz: 2 Zwischenfälle bei der Stovarsolbehandlg.
Fortschr. d. Med. Jg. 43, Nr. 21, S. 331.

Lipskerow: Die fixierten Exantheme nach Anwendung des russischen Stovarsols.
Venerol i. derm. 1926, Nr. 2.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 20, S. 321.

Luerssen: Behandlung der Syphilis mit Stovarsol.
Kl. Wschr. Jg. 4, 1925, Nr. 15, S. 699.

Martin, E.: Spirocidschäden bei Säuglingen.
M. m. W. 1930, S. 936.

Michael:	Exfoliative Dermatitis nach Stovarsol. Journ. amer. med. assoc. 92. 1929. ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 30, S. 627.
Miercecki:	Zur Stovarsolfrage. Med. Kl. 1926, S. 17.
„	Über Stovarsolbehandlung. Lemberger derm. Ges. ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 16, S. 524.
Montel:	Toxisches Erythem durch Stovarsol. Bull. Soc. pathol. exot. Bd. 17 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 17, S. 901.
Moriez:	Nitroide Krise bei Placentarlösung. Prog. med. 1925, Nr. 35 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 19, S. 288.
Nebenführer:	Spirociddermatitis. Ungar. derm. Ges. Budapest v. 10. 10. 30. ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 36, S. 395.
Oppenheim:	Über die Behandlung u. Prophylaxe der Syphilis durch Spirocid. Wiener dermat. Ges. v. 28. 5. 25 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 18, S. 158.
„	Spirocid bei Säuglingen. Zbl. Hautkrkh. Bd. 18, S. 504—506.
„	Verwendung des Spirocids beim Pemphigus. vulgaris nebst Bemerkungen zur Spirocidtherapie. Derm. Wschr. 1930, S. 1855.
„	Zur Dosierung des Spirocids. W. kl. W. 1931, S. 224.
„	Was leistet Spirocid bei der Behandlung der Lues. W. kl. W. 1928, S. 470.
Opitz:	Zur Anwendung des Spirocids bei Lymphogranulomatose. D. m. W. 1930, S. 659.
Ossipjanz:	Ein Fall von Idiosynkrasie gegen Stovarsolan. Venerol. i. derm. 1928, Nr. 1 ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 28, S. 750.

Pezold, H. v.: Spirocid als Luesmittel.
Fortschr. d. Therap. 1930. Bd. 6, S. 543.

Perkel: Ein Fall von wiederholtem Auftreten von Exanthemen mit nachfolgender Melanodermie bei Stovarsolbehandlung.
Ruskii Westnik. Derm. 1927, Nr. 5
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 27, S. 95.

Pokorny: Toxische Wirkungen durch Stovarsol bei perniciöser Anaemie.
Polska gazeta lek. 1925, Nr. 51
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 19, S. 907.

Reiter: Über Encephalitis nach Spirocid.
D. m. W. 1932, S. 1482.

Riehl jun.: Spirocidexanthem.
Wiener dermat. Ges. v. 1. 12. 27.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 26, S. 469.

Sarra, G.: Das Stovarsol bei Syphilisbehandlung.
Biol. med. 1926, Bd. 16, Nr. 10.

Schereschewski: Zur Spirocidfrage.
D. m. W. 1930, Nr. 16, S. 662.

Scherber: Interne Behandlung der Syphilis mit Spirocid.
W. kl. W. 1927, Nr. 25.

Schreiber: Über Spirocid.
Verein Dresdner Dermat. v. 6. 5. 31.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 38, S. 725.

„ Spirociddermatitis.
Zbl. Hautkrkh. 1931, Bd. 38, S. 725.

Schwarz, A.: Ein Fall von hochgradigen Intoxikationserscheinungen nach Stovarsoldarreichung.
Med. Kl. 1925, Nr. 18, S. 665—666.

Sézary u. Barbé: Recherches sur le traitement spécific de la Paralysie générale et en particulier sur l'action de stovarsol.
Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris. Jg. 40. Nr. 33.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 16, S. 731.

Sézary u. Barbé: Behandlung der progressiven Paralyse.
Presse méd. 1926, Nr. 54
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 21, S. 644.

Soldin u. Lesser: Weitere Erfahrungen mit Spirocid bei der Säuglingssyphilis.
D. m. W. 1928, Nr. 23, S. 958.

Stančic: Angioneurotischer Symptomenkomplex.
Bericht Kongress Zagreb 1931.
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 39, S. 508.

Süssmann: Spirocidexanthem.
Wiener derm. Ges. v. 28. 4. 27
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 24, S. 744.

Tschorznicki: Perorale Luesbehandlung im Heere.
Przegl. dermat. Bd. 26, 1931
ref. Zbl. Hautkrkh. Bd. 39.

Veress, F. v.: Schwerer angioneurotischer Anfall nach Spirocid.
Derm. W. 1931, Bd. 15, S. 653.

Lebenslauf.

Als Tochter des Lehrers Hermann Jakob wurde ich, Ingeborg Jakob, am 12. 7. 07 zu Liegnitz geboren. Mein Abiturienten-Examen machte ich an der realgymnasialen Studienanstalt der Augusta-Viktoria-Schule zu Liegnitz. Mein medizinisches Studium führte mich nach Breslau, Göttingen und Bonn. In Breslau bestand ich im August 1931 mein medizinisches Staatsexamen. Als Medizinalpraktikantin arbeitete ich an der Universitäts-Hautklinik, der Med. Poliklinik der Universität und auf der inneren Abteilung des Städt. Wenzel-Hancke-Krankenhauses. Nach meiner Approbation war ich als Volontär-Ärztin im Diakonissenkrankenhause Bethanien zu Liegnitz und bis zum 30. März 1933 an der Universitätskinderklinik zu Breslau tätig.

Druck von Carl Seyffarth, Liegnitz